

Simulación numérica del crecimiento tumoral



Laura del Moral Chavarriás
Trabajo de fin de grado de Matemáticas
Universidad de Zaragoza

Summary

Cancer, the name given to a group of diseases in which abnormal cells grow and reproduce themselves uncontrollably, is one of the major causes of death worldwide. In Spain, it is the second leading cause of death. Therefore, it is not surprising that cancer research receives a great deal of attention in the scientific world.

It is possible to distinguish among different stages regarding the growth of tumours before they become that large that they can be responsible not only for reducing patients' quality of life, but also for death. In this work, a model for avascular tumour growth is going to be presented, i.e., the early stage where the tumour has not developed its own blood vessels yet. It is believed that at this stage of tumour growth, there are three layers of tumour cells: necrotic (dead cells), quiescent (alive but inactive, and they can recover with sufficient nutrients) and proliferating cells.

In this work, a step forward regarding Sherratt-Chaplain model [8] is going to be taken including a more realistic mitotic function based on the Gompertz model.

Model formulation

The model in which this paper is based is formulated in terms of cell densities, denoted $p(x, t)$, $q(x, t)$ and $n(x, t)$ for proliferating, quiescent and necrotic cells respectively, where t and x are the time and the one-dimensional spatial coordinate respectively.

Therefore, the following set of equations for the model can be written:

$$\frac{\partial p}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{p}{p+q} \frac{\partial(p+q)}{\partial x} \right) + g(c)p(1-p-q-n) - f(c)p, \quad (1)$$

$$\frac{\partial q}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{q}{p+q} \frac{\partial(p+q)}{\partial x} \right) + f(c)p - h(c)q, \quad (2)$$

$$\frac{\partial n}{\partial t} = h(c)q. \quad (3)$$

The access of nutrient from underlying tissue is represented by

$$c = \frac{c_0 \gamma}{\gamma + p} [1 - \alpha(p + q + n)], \quad (4)$$

where $\alpha \in (0, 1]$ represents a proportionality constant, γ is a dimensionless parameter and c_0 is the nutrients concentration in absence of tumour cells.

The set of equations (1)-(4) is numerically solved by using the finite difference method. Applying forward difference approximation for time and centered difference approximation for space, the fo-

llowing set of finite difference equations is obtained,

$$p_i^{j+1} = p_i^j + k \left[u_i^j + g(c_i^j) p_i^j \left(1 - p_i^j - q_i^j - n_i^j \right) - f(c_i^j) p_i^j \right], \quad (5)$$

$$q_i^{j+1} = q_i^j + k \left[v_i^j + f(c_i^j) p_i^j - h(c_i^j) q_i^j \right], \quad (6)$$

$$n_i^{j+1} = n_i^j + k \left[h(c_i^j) q_i^j \right], \quad (7)$$

$$c_i^j = \frac{c_0 \gamma}{\gamma + p_i^j} \left[1 - \alpha \left(p_i^j + q_i^j + n_i^j \right) \right], \quad (8)$$

where

$$u_i^j = \frac{\left(\frac{p_{i+1}^j}{r_{i+1}^j} + \frac{p_i^j}{r_i^j} \right) (r_{i+1}^j - r_i^j) - \left(\frac{p_i^j}{r_i^j} + \frac{p_{i-1}^j}{r_{i-1}^j} \right) (r_i^j - r_{i-1}^j)}{2h^2}, \quad (9)$$

$$v_i^j = \frac{\left(\frac{q_{i+1}^j}{r_{i+1}^j} + \frac{q_i^j}{r_i^j} \right) (r_{i+1}^j - r_i^j) - \left(\frac{q_i^j}{r_i^j} + \frac{q_{i-1}^j}{r_{i-1}^j} \right) (r_i^j - r_{i-1}^j)}{2h^2}, \quad (10)$$

$$r_i^j = p_i^j + q_i^j. \quad (11)$$

Finite difference equations (5)-(11) can be implemented in MATLAB providing a program to analyse the model. Nevertheless, several parameters and f , g and h functions are needed in order to implement the program.

Initial and boundary conditions

In this work, in order to implement the program, the following functions has been chosen:

$$f(c) = (1 - \tanh(4c - 2))/2, \quad (12)$$

$$h(c) = f(c)/2, \quad (13)$$

$$g(c) = ac - bc \ln c, \quad (14)$$

with $a = 1$ and $b = 0.1$ denoting the rates of increase and decrease respectively.

In addition to these functions, it is necessary to specify the initial and boundary conditions. It is assumed that in $t = 0$, $q(x, 0) = 0$, $n(x, 0) = 0$, $c_0 = 1$ and $p(x, 0) = e^{-0.1x}$. As far as the boundary conditions are concerned, it is common to assume that the flow is zero at the boundary, namely

$$\frac{\partial p}{\partial x} = 0 \text{ and } \frac{\partial q}{\partial x} = 0 \text{ in } x = 0 \text{ and when } x \rightarrow \infty.$$

In terms of implementation, it is not possible to let $x \rightarrow \infty$, so it is necessary to take an x value large enough. After trying several values, it has been decided to take $x = 280$.

Model calibration

In order to compare the model results with experimental data, it is necessary to calibrate this model. The experimental results from Nirmala [10] and the reference time $t = 1$ are chosen in this calibration. In $t = 1$, the experimental total cell count is about 7015, and the total density from the model is about 14.4238; so 486.348951 is used as scaling factor.

System evolution in absence of treatment

The calibrated model is solved for the functions and boundary and initial conditions previously explained. For its implementation, it has been decided to take $a = 1$, $b = 0.1$, $\alpha = 0.8$ and $\gamma = 10$.

Therefore, series of graphical results are obtained. There, it is possible to see that as time increases, proliferating and quiescent cells advance in the x axis following the same scheme, whereas the necrotic cells seem to be initially concentrated in the core, however, after that, these cells also start to spread slightly towards the edge. Moreover, it is possible to observe that the tumor begins with a high concentration of proliferating cells and a relatively low concentration of quiescent and necrotic ones. This gradually changes as t increases. A clear necrotic core starts to be formed; the quiescent layer begins to thicken while the area of proliferation narrows itself.

These observations are consistent with experimental data.

System evolution in presence of treatment

A local therapy which specifically acts on cancer cells is going to be used. It acts by means of interfering the correct proliferation of the cells, which become stagnant in a quiescent state isolating the tumour. The logarithmic therapy model given by

$$\eta(t) = \varepsilon \ln(e + \xi t), \quad (15)$$

is going to be adopted, where ξ and ε are positive constants which represent the intensity of the therapy. Adding this term to the function g , a new mitotic function is obtained

$$g(c, t) = (a - \eta(t))c - bc \ln c. \quad (16)$$

Two different therapies are going to be studied, a constant therapy (if $\xi = 0$) and a logarithmic one (if $\xi \neq 0$).

Simulation using a constant therapy

A large number of the treatments currently used are constant dose. For the simulation $\varepsilon = 0.5$ has been taken, getting a series of graphical results. There it is possible to observe that tumour cells behave similar to that in absence of treatment. However, the rate of tumour growth significantly decreases. Experimentally, these therapies lead the tumour to a microscopic tumour reduction that likely will grow when therapy is abandoned, so it is not a good option.

Simulation using a logarithmic therapy

For this simulation, three different values of the intensity parameter have been chosen: $\varepsilon = 0.1$, 0.5 and 1 . Graphical results are obtained, where it is possible to see that the tumour decreases faster as the intensity increases.

Comparing the constant therapy with logarithmic therapy, if the same intensity is applied, there is a major reduction of tumour when the therapy is logarithmic, so the use of a constant therapy is discarded. In this work, the fact that application of a therapy also damages healthy tissue is not going to be taken into account. Although the results show that it is better to apply a high intensity, in some cases a fast increase in intensity is unacceptable.

Graphically, it is possible to observe that when the therapy is applied, the great majority cells become quiescent and as a result the tumour does not grow a lot. Therefore, it is possible to conclude by emphasizing the efficacy and importance of the therapy.

Índice general

Summary	I
1. Introducción	1
2. Introducción al método de diferencias finitas	5
2.1. Errores de aproximación	6
2.2. Método de los coeficientes indeterminados	6
2.3. Derivadas de segundo orden	7
2.4. Derivadas de orden superior	8
2.5. Esquemas en diferencias para ecuaciones de evolución	8
2.5.1. Consistencia	9
2.5.2. Estabilidad	9
2.5.3. Convergencia	10
2.5.4. Generalizaciones	11
3. Modelado del crecimiento tumoral	13
3.1. Resumen de modelos matemáticos para el crecimiento tumoral	13
3.2. El modelo de Sherratt y Chaplain	14
3.3. Resolución numérica del modelo	15
3.4. Condiciones iniciales y de contorno	16
3.5. Calibración del modelo	16
4. Evolución del tumor en ausencia de tratamiento	19
4.1. Resultados gráficos	19
4.2. Visualización del crecimiento del tumor	20
5. Evolución del tumor en presencia de tratamiento	23
5.1. Simulación usando terapia constante	23
5.2. Simulación usando terapia logarítmica	24
5.3. Visualización del crecimiento del tumor	25
6. Conclusión	29
Bibliografía	31
Apéndices	33
Apéndice I: Programa del crecimiento tumoral en MATLAB	35
Apéndice II: Programa para crear imágenes de células tumorales	37
Apéndice III: Definición de las funciones f, g y h	39

Capítulo 1

Introducción

El cáncer, enfermedad en la que un grupo de células se multiplican sin control y de manera autónoma, es una de las principales causas de muerte en el mundo. Según el Instituto Nacional de Estadística, el total de muertes registradas en España en el año 2012 fue de 402950, de las cuales 110993 fueron causadas por algún tipo de tumor. El cáncer se convierte así en la segunda causa de muerte en España, provocando el 27.5 % de ellas y superado solo por las enfermedades del sistema circulatorio. En la Figura 1.1 se puede apreciar la distribución de muertes en España según rangos de edad y sexo, y los respectivos datos para las producidas por tumores para el año 2012. Teniendo presentes estos abultados números, no es sorprendente que la investigación del cáncer reciba una gran cantidad de atención del mundo científico, tratando de encontrar una cura o mejorar los tratamientos.

En condiciones normales, las células en nuestro cuerpo crecen, se dividen, mueren y se reemplazan de una manera controlada. Sin embargo, si el proceso pierde el control, las células pueden crecer demasiado rápido sin ningún tipo de orden y convertirse en un bulto llamado tumor. Estos tumores pueden ser benignos o malignos, siendo estos últimos cancerosos. Un tumor maligno consiste esencialmente en que las células cancerosas pueden invadir o dañar otros tejidos u órganos y propagarse a otras partes del cuerpo mediante el flujo sanguíneo o el sistema linfático en un proceso llamado metástasis.

Hay mucha controversia acerca de cómo se inicia el cáncer exactamente, pero generalmente se acepta que se requieren varias mutaciones genéticas para convertir una célula normal en una cancerosa. Los factores que desencadenan estas mutaciones son en gran parte desconocidos, pero se cree que alguno de estos factores son debidos a efectos ambientales y genéticos.

Hay varias etapas diferentes en el crecimiento de un tumor antes de que crezca tanto que pueda causar la muerte del paciente o reducir permanentemente su calidad de vida. La primera etapa es la avascular, período en la que los tumores no tienen vasos sanguíneos propios. Esta fase precede a la angiogénesis, proceso por el que el tumor desarrolla sus propios vasos sanguíneos. Esta fase es una de las más importantes en el crecimiento de tumores malignos. Una vez que el tumor adquiere

	Todas las edades	De 0 a 9 años	De 10 a 19 años	De 20 a 29 años	De 30 a 39 años	De 40 a 49 años	De 50 a 59 años	De 60 a 69 años	De 70 a 79 años	De 80 a 89 años	90 o más años
Todas las causas	402950	1938	642	1678	4226	11332	23371	41308	80795	157608	80052
Hombres	205920	1065	407	1172	2830	7589	16123	28852	50020	73577	24285
Mujeres	197030	873	235	506	1396	3743	7248	12456	30775	84031	55767
Tumores	110993	156	136	304	1149	4435	12175	21377	30266	32980	8015
Hombres	68308	81	74	174	533	2326	7636	14747	19958	19132	3647
Mujeres	42685	75	62	130	616	2109	4539	6630	10308	13848	4368

Figura 1.1: Defunciones según grupos de edad y sexo en España, año 2012.

sus propios vasos, las células tumorales pueden separarse del tumor original a través del sistema circulatorio (metástasis) y formar otros tumores en cualquier parte del cuerpo. Tras la angiogénesis y la metástasis, el paciente queda con varios tumores en diferentes lugares, lo que provoca que sea muy difícil de curar.

Los investigadores suelen centrarse en resolver cuestiones específicas de alguna de las diferentes etapas. El objetivo de este trabajo es estudiar un modelo matemático del crecimiento de tumores avasculares. Esto no quiere decir que sea el aspecto más importante del tumor-al contrario, desde un punto de vista clínico, la angiogénesis y el crecimiento de tumores vasculares, junto con la metástasis son las posibles causas de muerte del paciente y modelizarlas y entenderlas es crucial en la terapia contra el cáncer. Sin embargo, cuando se trata de modelar cualquier sistema complejo, es más recomendable entender cada una de sus componentes lo mejor posible antes de resolver un estudio global. El crecimiento del tumor avascular es mucho más sencillo de modelar matemáticamente y, sin embargo, trata muchos de los fenómenos que se tendrán que abordar en un modelo general de crecimiento del tumor vascular.

La modelización matemática del crecimiento tumoral cuenta con una larga historia que comienza a mediados del siglo XX. En la Figura 1.2 se muestra una línea temporal con algunos de los modelos más importantes a lo largo de la historia.

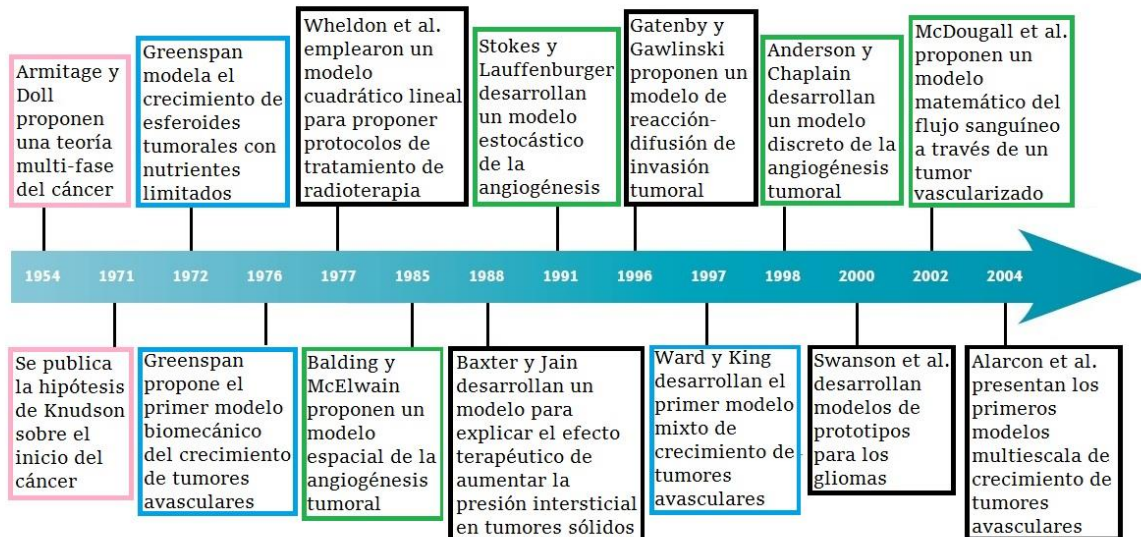


Figura 1.2: Historia de la modelización matemática del cáncer. Los diferentes colores indican modelos del mismo tipo: rosa para los modelos de carcinogénesis, azul para los modelos de crecimiento de tumores avasculares y verde para los modelos de la angiogénesis.

Las primeras etapas de crecimiento del tumor son difíciles de estudiar clínicamente si el tamaño del tumor es demasiado pequeño. Sin embargo, se han llevado a cabo experimentos para estudiar el crecimiento temprano de un tumor *in vitro*, usando esferoides tumorales multicelulares. En tales estudios, se coloca un conjunto de células tumorales en un medio que contiene los nutrientes apropiados altamente controlados. El cultivo resultante se convierte en una bola de células (o esferoide) donde la masa celular puede crecer hasta varios milímetros de diámetro. A medida que el tumor va creciendo, se hace más difícil para los nutrientes alcanzar el núcleo o centro del esferoide ya que las células externas tienden a consumir estos nutrientes antes. Finalmente, las células cercanas al núcleo pueden llegar a ser tan deficientes que pierden su capacidad de ser proliferantes y entran en la etapa quiescente. Las células quiescentes son células inactivas, todavía vivas y que pueden recuperarse con nutrientes suficientes. Cuando el tumor crece aún más, la deficiencia prolongada de nutrientes puede

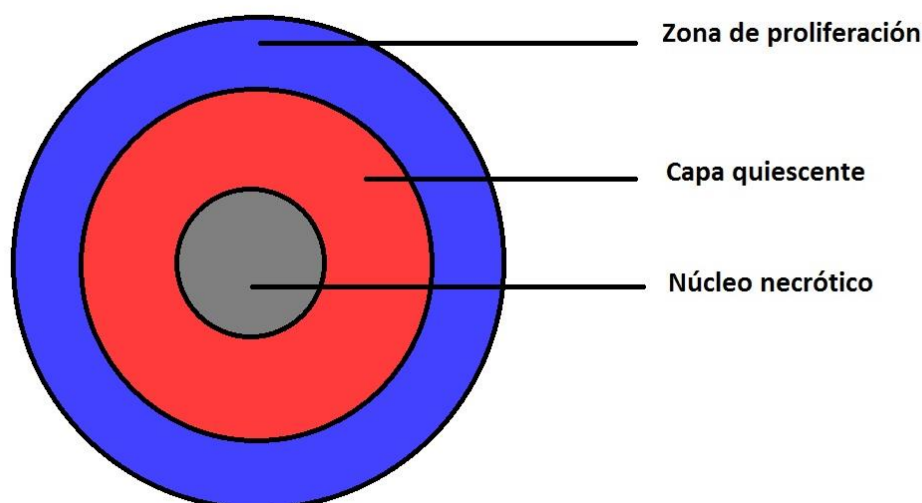


Figura 1.3: Estructura de un esferoide tumoral.

causar la muerte de las células cercanas al núcleo, formando un grupo de células muertas conocido como núcleo necrótico. Una observación experimental importante es que las células cancerosas necesitan un entorno altamente nutritivo para proliferar, mientras que niveles bajos de nutrientes conducen a la muerte celular. Así, tenemos que en esta etapa de crecimiento del tumor, se observan tres capas de células tumorales: necróticas, quiescentes y proliferantes. Esto se muestra esquemáticamente en la Figura 1.3. Por tanto un esferoide multicelular típico consiste en una capa exterior de células proliferantes, una capa interna de células quiescentes, que están inactivas pero pueden reactivarse, y un núcleo central de material necrótico.

El hecho de que los experimentos *in vitro* mostraran claramente que la difusión de nutrientes (oxígeno en particular) limitaba el crecimiento del esferoide tumoral, dio pie a la hipótesis de la angiogénesis. Esta hipótesis consiste en que, con el fin de aumentar de tamaño, los tumores necesitan obtener sus propios vasos sanguíneos y por lo tanto deben tomar vasos de la propia vasculatura a través de la angiogénesis. Esta hipótesis ha dado lugar a la investigación de una posible cura para el cáncer consistente en identificar los factores que podrían detener la angiogénesis. Actualmente, hay varios ensayos clínicos en sus etapas finales evaluando la eficacia y seguridad de estos tratamientos y la comunidad científica está esperando ansiosamente los resultados.

No obstante, este trabajo se centrará en los procesos que tienen lugar antes de que comience la angiogénesis, durante la fase avascular del tumor. Antes de centrarse en el crecimiento tumoral, se introducirán las herramientas necesarias para resolver numéricamente el correspondiente modelo matemático. Tras esto, se estudiará el modelo de crecimiento tumoral propuesto por Sherratt y Chaplain [8] ligeramente modificado y, posteriormente, se verán los resultados del modelo sin tratamiento, con la aplicación de una terapia constante y con la aplicación de una terapia logarítmica.

Capítulo 2

Introducción al método de diferencias finitas

El método de diferencias finitas consiste en sustituir las derivadas en las ecuaciones diferenciales por aproximaciones en diferencias en un número finito de puntos llamados nodos. Esto proporciona un gran sistema algebraico de ecuaciones a resolver en lugar de la ecuación diferencial, que puede ser resuelto fácilmente por un ordenador.

Antes de abordar este problema, se considera primero la cuestión más básica de cómo aproximar las derivadas de una función conocida por fórmulas en diferencias finitas basadas solo en valores de la función en puntos discretos. Además de proporcionar una base para el posterior desarrollo de métodos de diferencias finitas para resolver ecuaciones diferenciales, esto permite investigar conceptos clave, tales como el orden de exactitud de una aproximación.

Sea $u(x)$ una función de una variable que, a menos que se indique lo contrario, siempre se supondrá que es suave, lo que significa que se puede derivar varias veces y que cada derivada es una función bien definida sobre un intervalo que contiene un punto de interés \bar{x} .

Si lo que se quiere es aproximar $u'(\bar{x})$ por una aproximación en diferencias finitas basada solo en valores de u en un número finito de puntos cerca de \bar{x} , una opción obvia sería usar la fórmula progresiva:

$$D_+u(\bar{x}) \equiv \frac{u(\bar{x}+h) - u(\bar{x})}{h}, \quad (2.1)$$

para algún valor pequeño de h . Esta fórmula está motivada por la definición estándar de derivada como el valor límite de esta expresión cuando $h \rightarrow 0$.

La expresión (2.1) es una aproximación unilateral de u' ya que u es evaluada solo para valores de $x \geq \bar{x}$. Otra aproximación unilateral sería la fórmula regresiva:

$$D_-u(\bar{x}) \equiv \frac{u(\bar{x}) - u(\bar{x}-h)}{h}. \quad (2.2)$$

Cada una de estas fórmulas proporciona una aproximación de primer orden de $u'(\bar{x})$, lo que significa que el tamaño del error es aproximadamente proporcional a h .

Otra posibilidad es utilizar la fórmula central

$$D_0u(\bar{x}) \equiv \frac{u(\bar{x}+h) - u(\bar{x}-h)}{2h} = \frac{1}{2}(D_+u(\bar{x}) + D_-u(\bar{x})). \quad (2.3)$$

Esta fórmula es simplemente la media de las dos aproximaciones unilaterales arriba definidas. Así se consigue una aproximación de segundo orden, es decir, el error es proporcional a h^2 y por tanto es mucho menor que el error de las aproximaciones de primer orden cuando h es pequeño.

Otras aproximaciones también son posibles, como por ejemplo

$$D_3u(\bar{x}) \equiv \frac{1}{6h}[2u(\bar{x}+h) + 3u(\bar{x}) - 6u(\bar{x}-h) + u(\bar{x}-2h)]. \quad (2.4)$$

Puede no estar claro en absoluto de dónde sale o por qué aproxima u' , pero en realidad resulta ser una aproximación de tercer orden- el error es proporcional a h^3 cuando h es pequeño.

A continuación se van a presentar formas sistemáticas para derivar tales fórmulas y analizar su precisión.

2.1. Errores de aproximación

El método estándar para analizar el error en una aproximación en diferencias finitas es desarrollar cada uno de los valores de la función u que aparecen en la fórmula en una serie de Taylor alrededor del punto \bar{x} , como por ejemplo,

$$u(\bar{x} + h) = u(\bar{x}) + hu'(\bar{x}) + \frac{1}{2}h^2u''(\bar{x}) + \frac{1}{6}h^3u'''(\bar{x}) + O(h^4), \quad (2.5)$$

$$u(\bar{x} - h) = u(\bar{x}) - hu'(\bar{x}) + \frac{1}{2}h^2u''(\bar{x}) - \frac{1}{6}h^3u'''(\bar{x}) + O(h^4). \quad (2.6)$$

La expresión (2.5) permite calcular que

$$D_+u(\bar{x}) = \frac{u(\bar{x} + h) - u(\bar{x})}{h} = u'(\bar{x}) + \frac{1}{2}hu''(\bar{x}) + \frac{1}{6}h^2u'''(\bar{x}) + O(h^3).$$

Es necesario recordar que \bar{x} es un punto fijo de modo que $u''(\bar{x})$, $u'''(\bar{x})$, etc., son constantes fijas independientes de h . Dependen de u , por supuesto, pero los valores de la función no cambian cuando varía h .

Para h suficientemente pequeño, el error estará dominado por el primer término $\frac{1}{2}hu''(\bar{x})$, siendo los demás términos despreciables en comparación con este, por lo que se espera que el error se comporte más o menos como una constante h veces, donde la constante tiene el valor $\frac{1}{2}u''(\bar{x})$.

2.2. Método de los coeficientes indeterminados

Sea ahora el objetivo derivar una aproximación en diferencias finitas de $u'(\bar{x})$ basada en un conjunto de puntos dados. Se pueden usar series de Taylor para derivar una fórmula apropiada usando el método de los coeficientes indeterminados.

Ejemplo. Se pretende conseguir una aproximación unilateral de $u'(\bar{x})$ basada en $u(\bar{x})$, $u(\bar{x} - h)$ y $u(\bar{x} - 2h)$ de la forma

$$D_2u(\bar{x}) = au(\bar{x}) + bu(\bar{x} - h) + cu(\bar{x} - 2h). \quad (2.7)$$

Se pueden determinar los coeficientes a , b y c con la mejor precisión posible desarrollando en series de Taylor y agrupando los términos correspondientes. Esto es, usando los desarrollos de Taylor (2.6) y

$$u(\bar{x} - 2h) = u(\bar{x}) - 2hu'(\bar{x}) + \frac{1}{2}(2h)^2u''(\bar{x}) - \frac{1}{6}(2h)^3u'''(\bar{x}) + O(h^4), \quad (2.8)$$

resulta

$$D_2u(\bar{x}) = (a + b + c)u(\bar{x}) - (b + 2c)hu'(\bar{x}) + \frac{1}{2}(b + 4c)h^2u''(\bar{x}) - \frac{1}{6}(b + 8c)h^3u'''(\bar{x}) + \dots$$

Para que la fórmula $D_2u(\bar{x})$ aproxime $u'(\bar{x})$ con mayor exactitud, se deben exigir las siguientes igualdades:

$$\begin{aligned} a + b + c &= 0, \\ b + 2c &= -\frac{1}{h}, \\ b + 4c &= 0. \end{aligned} \quad (2.9)$$

Podría exigirse que los coeficientes de orden superior sean cero, pero como se tienen tres incógnitas a , b y c , no se puede esperar en general satisfacer más de tres condiciones. Resolviendo el sistema lineal (2.9) se tiene que

$$a = 3/(2h), \quad b = -2/h, \quad c = 1/(2h),$$

luego la fórmula resultante es

$$D_2u(\bar{x}) = \frac{1}{2h}[3u(\bar{x}) - 4u(\bar{x} - h) + u(\bar{x} - 2h)]. \quad (2.10)$$

El error que se comete usando esta aproximación es

$$\begin{aligned} D_2u(\bar{x}) - u'(\bar{x}) &= -\frac{1}{6}(b + 8c)h^3u'''(\bar{x}) + \dots \\ &= -\frac{1}{3}h^2u'''(\bar{x}) + O(h^3). \end{aligned}$$

Nota.- Hay varias maneras de obtener las mismas aproximaciones en diferencias finitas. Una forma es aproximando la función $u(x)$ por un polinomio $p(x)$ y luego usar $p'(\bar{x})$ como aproximación de $u'(\bar{x})$. Si se determina el polinomio interpolando u en un conjunto adecuado de puntos, entonces se obtienen los mismos métodos de diferencias finitas que antes.

2.3. Derivadas de segundo orden

Es posible obtener de manera análoga las aproximaciones a la derivada segunda $u''(\bar{x})$. La aproximación central estándar de segundo orden viene dada por

$$\begin{aligned} D^2u(\bar{x}) &= \frac{1}{h^2}[u(\bar{x} - h) - 2u(\bar{x}) + u(\bar{x} + h)] \\ &= u''(\bar{x}) + \frac{1}{12}h^2u''''(\bar{x}) + O(h^4). \end{aligned} \quad (2.11)$$

Una vez más, como se trata de una aproximación centrada simétrica, todos los términos de orden impar se cancelan. Esta aproximación puede ser obtenida por el método de los coeficientes indeterminados, o, alternativamente, mediante el cálculo de la segunda derivada del polinomio cuadrático interpolando $u(x)$ en $\bar{x} - h$, \bar{x} y $\bar{x} + h$.

Otra forma de obtener aproximaciones de derivadas de orden superior es mediante la aplicación reiterada de las diferencias de primer orden. Como la derivada segunda es la derivada de u' , podemos, por ejemplo, obtener

$$D^2u(\bar{x}) = D_+D_-u(\bar{x}),$$

ya que

$$\begin{aligned} D_+(D_-u(\bar{x})) &= \frac{1}{h}[D_-u(\bar{x} + h) - D_-u(\bar{x})] \\ &= \frac{1}{h} \left[\left(\frac{u(\bar{x} + h) - u(\bar{x})}{h} \right) - \left(\frac{u(\bar{x}) - u(\bar{x} - h)}{h} \right) \right] \\ &= D^2u(\bar{x}). \end{aligned}$$

Alternativamente, $D^2u(\bar{x}) = D_-D_+u(\bar{x})$, o también puede verse como una diferencia central de diferencias centrales, usando un tamaño de paso $h/2$ en cada aproximación central de la primera derivada. Si se define

$$\hat{D}_0u(x) = \frac{1}{h}(u(x + h/2) - u(x - h/2)),$$

se tiene que

$$\hat{D}_0(\hat{D}_0u(\bar{x})) = \frac{1}{h} \left[\left(\frac{u(\bar{x} + h) - u(\bar{x})}{h} \right) - \left(\frac{u(\bar{x}) - u(\bar{x} - h)}{h} \right) \right] = D^2u(\bar{x}).$$

2.4. Derivadas de orden superior

Las aproximaciones en diferencias finitas de derivadas de orden superior pueden ser obtenidas usando cualquiera de las técnicas vistas anteriormente. La aplicación reiterada de las aproximaciones de las derivadas de menor orden puede ser una manera sencilla de lograrlo.

Ejemplo. Se presentan dos aproximaciones diferentes de $u'''(\bar{x})$. La primera es una aproximación de primer orden y no centrada:

$$\begin{aligned} D_+ D^2 u(\bar{x}) &= \frac{1}{h^3} (u(\bar{x} + 2h) - 3u(\bar{x} + h) + 3u(\bar{x}) - u(\bar{x} - h)) \\ &= u'''(\bar{x}) + \frac{1}{2} h u''''(\bar{x}) + O(h^2). \end{aligned} \quad (2.12)$$

La siguiente aproximación es centrada y de segundo orden:

$$\begin{aligned} D_0 D^2 u(\bar{x}) &= \frac{1}{2h^3} (u(\bar{x} + 2h) - 2u(\bar{x} + h) + 2u(\bar{x} - h) - u(\bar{x} - 2h)) \\ &= u'''(\bar{x}) + \frac{1}{4} h^2 u''''(\bar{x}) + O(h^4). \end{aligned} \quad (2.13)$$

2.5. Esquemas en diferencias para ecuaciones de evolución

Ahora se estudiarán los métodos de diferencias finitas para ecuaciones diferenciales parciales dependientes del tiempo. Se presenta primero la ecuación del calor unidimensional

$$u_t(x, t) - (\kappa u_x(x, t))_x = f(x, t), \quad x \in (0, 1). \quad (2.14)$$

Este es el ejemplo clásico de ecuación parabólica, y muchas de las propiedades generales vistas aquí se trasladan al diseño de métodos numéricos para otras ecuaciones de este tipo. Se asumirá que $\kappa = 1$ por simplicidad.

Junto con esta ecuación, es necesaria una condición inicial para algún tiempo t_0 , que normalmente se tomará como $t_0 = 0$,

$$u(x, 0) = u_0(x), \quad (2.15)$$

y también condiciones de contorno si se trabaja en un dominio acotado, por ejemplo, condiciones de tipo Dirichlet

$$\begin{aligned} u(0, t) &= g_0(t) \quad \text{para } t > 0, \\ u(1, t) &= g_1(t) \quad \text{para } t > 0. \end{aligned} \quad (2.16)$$

En la práctica, generalmente se considera un conjunto de ecuaciones en diferencias finitas en una malla discreta con nodos (x_i, t_j) , donde

$$\begin{aligned} x_i &= ih, \quad i = 0, \dots, n+1. \\ t_j &= jk, \quad j = 0, \dots, m+1. \end{aligned}$$

Aquí $h = \Delta x = \frac{1}{n+1}$ es el paso de discretización en el espacio y $k = \Delta t = \frac{T}{m+1}$ el paso de discretización en tiempo, siendo T el tiempo final. Se denotará $U_i^j \approx u(x_i, t_j)$ como la aproximación numérica en el nodo (x_i, t_j) .

Se tomarán las ecuaciones en diferencias de forma que se pueda avanzar en el tiempo determinando los valores U_i^{j+1} , para todo i , a partir de U_i^j en el nivel anterior.

Como ejemplo, una discretización natural de (2.14) sería

$$\frac{U_i^{j+1} - U_i^j}{k} - \frac{1}{h^2} (U_{i-1}^j - 2U_i^j + U_{i+1}^j) = f_i^j. \quad (2.17)$$

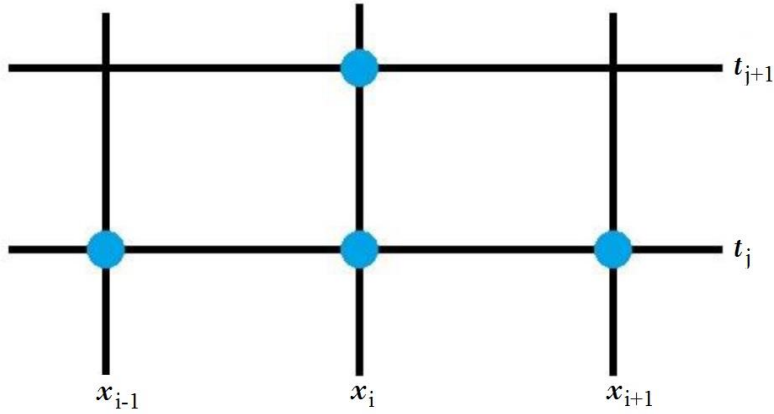


Figura 2.1: Molécula del esquema explícito.

Para obtener esta discretización se ha usado la fórmula central (2.11) para el espacio y la fórmula progresiva (2.1) en el tiempo. Esto es un método explícito ya que es posible calcular cada U_i^{j+1} explícitamente en términos de los datos previos:

$$U_i^{j+1} = U_i^j + \frac{k}{h^2} (U_{i-1}^j - 2U_i^j + U_{i+1}^j) + kf_i^j. \quad (2.18)$$

En la Figura 2.1 se muestran las incógnitas involucradas en este método explícito.

Otra opción sería utilizar un esquema implícito, donde la solución en un nivel de tiempo es obtenida resolviendo un sistema tridiagonal de ecuaciones. En tal caso, un ejemplo de este tipo de esquemas es el método de *Crank-Nicolson*.

2.5.1. Consistencia

Se calculará el error de aproximación local τ introduciendo la solución exacta de la EDP en la ecuación en diferencias finitas. Así, el error de aproximación local del método explícito es:

$$\begin{aligned} \tau(x_i, t_j) &= \frac{u(x_i, t_j + k) - u(x_i, t_j)}{k} - \frac{u(x_i + h, t_j) - 2u(x_i, t_j) + u(x_i - h, t_j)}{h^2} - f(x_i, t_j) \\ &= u_t(x_i, t_j) + O(k) - u_{xx}(x_i, t_j) + O(h^2) - f(x_i, t_j) \\ &= O(k + h^2). \end{aligned}$$

ya que las fórmulas progresiva y central son de orden 1 y 2 respectivamente, y que además la solución exacta $u(x)$ satisface la ecuación (2.14).

Se dice que un método es consistente con la ecuación diferencial y las condiciones de contorno si

$$\tau(x_i, t_j) \rightarrow 0 \quad \text{cuando} \quad h, k \rightarrow 0.$$

Por tanto, como el error de aproximación local es $O(k + h^2)$, se tiene que este método es consistente de orden uno en tiempo y de orden dos en espacio.

2.5.2. Estabilidad

A continuación se va a estudiar la estabilidad en la norma infinito,

$$\|U\|_\infty = \max_{0 \leq j \leq m+1} \max_{0 \leq i \leq n+1} |U_i^j|.$$

Para esto, se define

$$K^j = \max_{0 \leq i \leq n+1} |U_i^j|,$$

$$F^j = \max_{0 \leq i \leq n+1} |f_i^j|.$$

y se reescribe la ecuación (2.17) de la forma

$$U_i^{j+1} = \left(1 - \frac{2k}{h^2}\right) U_i^j + \frac{k}{h^2} U_{i+1}^j + \frac{k}{h^2} U_{i-1}^j + k f_i^j. \quad (2.19)$$

Se supondrá que se han elegido h y k de forma que $\frac{2k}{h^2} \leq 1$. Así, se tiene que $\forall i$ con $1 \leq i \leq n$

$$\begin{aligned} |U_i^{j+1}| &\leq \left(1 - \frac{2k}{h^2}\right) |U_i^j| + \frac{k}{h^2} |U_{i+1}^j| + \frac{k}{h^2} |U_{i-1}^j| + k |f_i^j| \\ &\leq \left(1 - \frac{2k}{h^2}\right) K^j + \frac{2k}{h^2} K^j + k F^j = K^j + k F^j, \end{aligned}$$

de donde se obtiene que $K^{j+1} \leq K^j + k F^j$. Esto quiere decir que

$$\begin{aligned} K^1 &\leq K^0 + k F^0, \\ K^2 &\leq K^1 + k F^1 \leq K^0 + k(F^0 + F^1), \\ &\vdots \\ K^j &\leq K^0 + k \sum_{l=0}^{j-1} F^l. \end{aligned}$$

Y, por tanto,

$$\begin{aligned} \|U\|_\infty &= \max_{0 \leq j \leq m+1} \max_{0 \leq i \leq n+1} |U_i^j| = \max_{0 \leq j \leq m+1} |K^j| \leq K^0 + k \sum_{l=0}^m F^l \\ &\leq K^0 + k \sum_{l=0}^m \|F\|_\infty = K^0 + k(m+1) \|F\|_\infty. \end{aligned}$$

Se concluye que este método explícito es un método condicionalmente estable, puesto que

$$\|U\|_\infty \leq \|U^0\|_\infty + T \|F\|_\infty \quad \text{si} \quad \frac{k}{h^2} \leq \frac{1}{2}. \quad (2.20)$$

2.5.3. Convergencia

Hasta ahora solo se ha determinado la relación entre k y h que se debe satisfacer para asegurar que los errores no crezcan exponencialmente a medida que se avanza en tiempo en la malla. Ahora se tratará la cuestión de la convergencia. Para esto, se aplica el resultado de estabilidad al error global $e_i^j = U_i^j - u(x_i, t_j)$,

$$\|e\|_\infty \leq \|e^0\|_\infty + T \|\tau\|_\infty \quad \text{si} \quad \frac{k}{h^2} \leq \frac{1}{2},$$

pero como en el tiempo inicial la solución exacta es conocida (y por tanto $\|e^0\|_\infty = 0$),

$$\|e\|_\infty \leq T \|\tau\|_\infty \leq T c(k + h^2) \xrightarrow{h, k \rightarrow 0} 0 \quad \text{si} \quad \frac{k}{h^2} \leq \frac{1}{2}.$$

Resulta que, en general, se requiere la misma relación entre k y h que la necesaria para obtener estabilidad.

No se puede dejar que k y h tiendan a cero de forma independiente y esperar que necesariamente las aproximaciones resultantes converjan a la solución de la EDP. Para una sucesión particular de mallados $(k_1, h_1), (k_2, h_2), \dots$, con $k_j \rightarrow 0$ y $h_j \rightarrow 0$, se esperará que haya convergencia únicamente si se mantiene la relación apropiada entre h y k en cada par.

Por ejemplo, para el método estudiado anteriormente, se tendrá convergencia sólo si $k_j/h_j^2 \leq 1/2$ para todo j suficientemente grande. A veces es más fácil pensar que h y k están relacionadas por alguna regla fija (por ejemplo, se podría elegir $k = 0.4h^2$ para este método), por lo que es posible hablar de convergencia cuando $k \rightarrow 0$ entendiendo que esta relación se mantiene en cada malla.

2.5.4. Generalizaciones

A veces es posible que el coeficiente de conducción del calor κ dependa de la propia solución u , dando lugar a un problema no lineal, siendo la ecuación del calor de la forma

$$u_t(x, t) = (\kappa(u)u_x(x, t))_x. \quad (2.21)$$

Una posible discretización para este caso sería

$$\begin{aligned} \frac{U_i^{j+1} - U_i^j}{k} &= \frac{\kappa(u)_{i+\frac{1}{2}}^j \left(\frac{du}{dx} \right)_{i+\frac{1}{2}}^j - \kappa(u)_{i-\frac{1}{2}}^j \left(\frac{du}{dx} \right)_{i-\frac{1}{2}}^j}{2(h/2)} \\ &= \frac{\kappa(u)_{i+\frac{1}{2}}^j \left(\frac{U_{i+1}^j - U_i^j}{h} \right) - \kappa(u)_{i-\frac{1}{2}}^j \left(\frac{U_i^j - U_{i-1}^j}{h} \right)}{h} \end{aligned} \quad (2.22)$$

siendo

$$\begin{aligned} \kappa(u)_{i+\frac{1}{2}}^j &\approx \frac{1}{2} \left(\kappa(u)_{i+1}^j + \kappa(u)_i^j \right) \\ \kappa(u)_{i-\frac{1}{2}}^j &\approx \frac{1}{2} \left(\kappa(u)_i^j + \kappa(u)_{i-1}^j \right) \end{aligned}$$

Este será el caso del modelo tratado posteriormente en este trabajo, donde se tendrá un sistema no lineal de tres ecuaciones acopladas. Este caso también será condicionalmente estable, pero resulta difícil hallar la relación entre k y h necesaria para que el método sea estable. Por esto, habrá que tener especial cuidado y tomar siempre valores muy pequeños de k en relación con los de h , evitando así que los errores aumenten exponencialmente.

Capítulo 3

Modelado del crecimiento tumoral

3.1. Resumen de modelos matemáticos para el crecimiento tumoral

La modelización matemática de tumores avasculares puede ser vista como el primer paso en la construcción de modelos para el crecimiento tumoral en las etapas posteriores y puede jugar un papel muy importante en la investigación del cáncer. En particular, la modelización del crecimiento del tumor avascular puede proporcionar una valiosa información sobre mecanismos de crecimiento de células tumorales y proliferación.

Se han utilizado diferentes enfoques para desarrollar modelos matemáticos de crecimiento de tumores avasculares. Burton [4] fue probablemente el primero en proponer que el crecimiento de un tumor, de simetría esférica, estaba determinado por la difusión molecular, poniendo como límite la disponibilidad de oxígeno. Desde entonces, se han planteado numerosos modelos basados en las interacciones espacio-temporales entre poblaciones de células tumorales y nutrientes. Un ejemplo de estos primeros modelos se encuentra en el influyente trabajo de Greenspan [5]. Además del suministro limitado de nutrientes y de la producción de inhibidores del crecimiento, el modelo de Greenspan asume que la desintegración de las células muertas en el núcleo necrótico también regula el tamaño del tumor. Greenspan también propuso dividir las células proliferantes, quiescentes y necróticas en compartimentos separados, lo que eliminaba el problema de determinar la localización de la unión entre las diferentes capas.

A pesar de ser un formalismo extremadamente valioso, la división de las células en compartimentos separados no deja de ser artificial. Detalladas investigaciones experimentales basadas en la medición de las tasas de consumo de oxígeno muestran que las transiciones entre las capas pueden ser graduales en lugar de bruscas. Ward y King [7] desarrollaron el primer modelo de estructura espacial de tumores avasculares que no asumía la división de las células en capas separadas. Su modelo estaba formulado en términos de densidades de poblaciones de células vivas y muertas, con las células quiescentes omitidas por simplicidad. Así, mostraron que un tumor crece de manera exponencial al principio y después se estabiliza en un crecimiento lineal.

Sherratt y Chaplain [8] formularon un modelo en términos de densidades de las células proliferantes, quiescentes y necróticas en un dominio unidimensional, en el que incorporaron el movimiento celular. Más recientemente, Tan y Ang [9] modificaron el modelo para incluir la variación aleatoria en los procesos celulares y extracelulares. Este modelo proporcionaba una descripción más realista del crecimiento del tumor avascular y es razonablemente un buen intento de modelar los procesos biológicos complejos de crecimiento tumoral usando términos aleatorios en las ecuaciones del modelo.

En este trabajo, se extenderá el modelo de Sherratt y Chaplain [8] incorporando una función mitótica más realista basada en el modelo de crecimiento de Gompertz. Este mecanismo de crecimiento es un modelo clásico útil para describir la dinámica de poblaciones. En particular, se trata de una ecuación matemática muy eficiente para describir el crecimiento del tumor tanto en humanos como en animales.

3.2. El modelo de Sherratt y Chaplain

En este modelo, se tratará un tumor *en vivo* en el que las diferentes capas celulares no están separadas. La densidad celular de las células proliferantes, quiescentes y necróticas se denota por $p(x,t)$, $q(x,t)$ y $n(x,t)$ respectivamente, donde t representa el tiempo y x la coordenada en el espacio. Las células necróticas están muertas y por tanto no son móviles, mientras que las proliferantes y las quiescentes pueden moverse. Sin embargo, en un entorno cerrado tal como un esferoide tumoral, el movimiento celular puede ser restringido (la presencia de un tipo de células limita el movimiento de otro tipo de células). Este fenómeno, conocido como inhibición por contacto de la migración, se incorpora en el modelo suponiendo que el flujo total de células móviles, es decir, quiescentes y proliferantes, viene dado por $\frac{\partial}{\partial x}(p+q)$. Además, se supondrá que las dos poblaciones tienen igual movilidad y que esta no es afectada por las células necróticas. Así, del flujo total de células, $\frac{p}{p+q}$ serán las células proliferantes y $\frac{q}{p+q}$ serán las quiescentes. Por tanto, el movimiento de las células proliferantes y quiescentes viene dado por:

$$\frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{p}{p+q} \frac{\partial(p+q)}{\partial x} \right) \quad y \quad \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{q}{p+q} \frac{\partial(p+q)}{\partial x} \right)$$

respectivamente. Estas expresiones, a pesar de ser muy sencillas, reflejan la propiedad de la inhibición por contacto de la migración.

Se considerará que los nutrientes pasan a través de la superficie del tumor y se difunden en el interior a través del espacio intracelular lo suficientemente rápido para que la concentración local de nutrientes $c(x,t)$ sea casi constante. Siguiendo el modelo de Gompertz, se asumirá que la tasa de mitosis $g(c)$ de las células proliferantes depende de la concentración $c(x,t)$ de algunos nutrientes. Se supondrá que las células proliferantes crecen a un ritmo limitado por la acumulación del total de la población celular, y que se convierten en quiescentes a una velocidad $f(c)$ que también depende de la concentración $c(x,t)$. A su vez, las células quiescentes se vuelven necróticas a una velocidad $h(c)$ también dependiente de $c(x,t)$. Estas relaciones quedan representadas en la Figura 3.1.

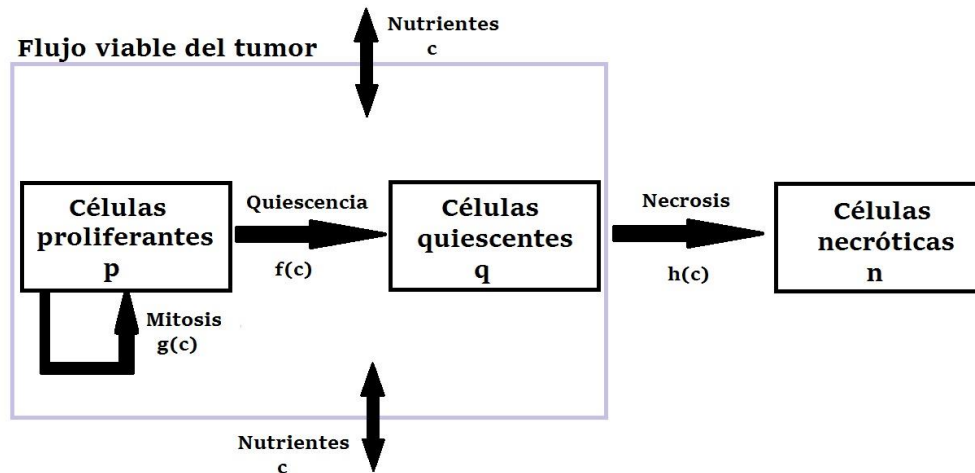


Figura 3.1: Diagrama esquemático de la interacción entre las células proliferantes, quiescentes y necróticas.

Teniendo en cuenta esto, es posible escribir el siguiente conjunto de ecuaciones en derivadas parciales del modelo:

$$\frac{\partial p}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{p}{p+q} \frac{\partial(p+q)}{\partial x} \right) + g(c)p(1-p-q-n) - f(c)p, \quad (3.1)$$

$$\frac{\partial q}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{q}{p+q} \frac{\partial(p+q)}{\partial x} \right) + f(c)p - h(c)q, \quad (3.2)$$

$$\frac{\partial n}{\partial t} = h(c)q. \quad (3.3)$$

En este conjunto de ecuaciones, las poblaciones celulares se han reescalado de forma que el valor 1 corresponde al total de una población en un entorno cerrado. Las funciones f y h son funciones decrecientes que tienden a cero cuando c tiende a $+\infty$, mientras que g es una función creciente. Puesto que la tasa de células que pasan a ser quiescentes normalmente es mayor que la tasa de las que entran en necrosis, se asumirá que $f(c) > h(c)$. Sin embargo, no es posible especificar con más detalle estas funciones debido a la incertidumbre en torno a la transición entre los tipos de células. Más adelante, con el objetivo de resolver numéricamente el modelo en Matlab, se proporcionarán unas funciones adecuadas f, g y h .

En cuanto a la concentración de nutrientes, se utilizará la forma sugerida por [8]. Esto es,

$$c = \frac{c_0 \gamma}{\gamma + p} [1 - \alpha(p + q + n)], \quad (3.4)$$

donde $\alpha \in (0, 1]$ representa una constante de proporcionalidad, γ es una constante adimensional y c_0 es la concentración de nutrientes en ausencia de células tumorales.

3.3. Resolución numérica del modelo

El sistema de ecuaciones (3.1)-(3.4) se puede resolver numéricamente usando el método de diferencias finitas. Usando la fórmula progresiva (2.1) para el tiempo y la fórmula central (2.11) para el espacio, se obtiene el siguiente sistema de ecuaciones en diferencias finitas.

$$p_i^{j+1} = p_i^j + k \left[u_i^j + g(c_i^j) p_i^j \left(1 - p_i^j - q_i^j - n_i^j \right) - f(c_i^j) p_i^j \right], \quad (3.5)$$

$$q_i^{j+1} = q_i^j + k \left[v_i^j + f(c_i^j) p_i^j - h(c_i^j) q_i^j \right], \quad (3.6)$$

$$n_i^{j+1} = n_i^j + k \left[h(c_i^j) q_i^j \right], \quad (3.7)$$

$$c_i^j = \frac{c_0 \gamma}{\gamma + p_i^j} \left[1 - \alpha \left(p_i^j + q_i^j + n_i^j \right) \right], \quad (3.8)$$

donde

$$u_i^j = \frac{\left(\frac{p_{i+1}^j}{r_{i+1}^j} + \frac{p_i^j}{r_i^j} \right) (r_{i+1}^j - r_i^j) - \left(\frac{p_i^j}{r_i^j} + \frac{p_{i-1}^j}{r_{i-1}^j} \right) (r_i^j - r_{i-1}^j)}{2h^2}, \quad (3.9)$$

$$v_i^j = \frac{\left(\frac{q_{i+1}^j}{r_{i+1}^j} + \frac{q_i^j}{r_i^j} \right) (r_{i+1}^j - r_i^j) - \left(\frac{q_i^j}{r_i^j} + \frac{q_{i-1}^j}{r_{i-1}^j} \right) (r_i^j - r_{i-1}^j)}{2h^2}, \quad (3.10)$$

$$r_i^j = p_i^j + q_i^j. \quad (3.11)$$

Estas discretizaciones se obtienen inmediatamente a partir de los resultados dados en la Sección 2.5.4.

En las ecuaciones en diferencias finitas anteriores, k y h se refieren a la variación del tiempo y del espacio respectivamente, y los superíndices y subíndices de las variables indican el tiempo y la posición respectivamente. Por ejemplo, p_i^j indicaría la densidad de las células proliferantes en el tiempo t_j y en la posición x_i .

La resolución del sistema de ecuaciones (3.5)-(3.11) puede implementarse en MATLAB para analizar el modelo. Sin embargo, se necesitan los valores de varios parámetros y las funciones f , g y h para implementarlo.

El programa de Matlab incluido en el Apéndice I corresponde a una posible implementación del método con $\alpha = 0.8$ y $\gamma = 10$. Estos valores han sido elegidos arbitrariamente y pueden cambiarse si se desea obtener un mejor análisis. Este programa genera tres tipos de gráficos que muestran la distribución de las células proliferantes, quiescentes y necróticas en tiempos diferentes. Los detalles sobre la implementación y resultados gráficos se darán en el Capítulo 4.

3.4. Condiciones iniciales y de contorno

El modelo introducido anteriormente (y por tanto el programa, para su resolución aproximada) requiere que las funciones $f(c)$, $g(c)$ y $h(c)$ queden determinadas. En este trabajo, se eligen

$$f(c) = (1 - \tanh(4c - 2))/2, \quad (3.12)$$

$$h(c) = f(c)/2, \quad (3.13)$$

como en [8]. Para $g(c)$, en contraste con la forma lineal elegida por Sherratt y Chaplain, se usará la función del modelo de Gompertz. Esto es,

$$g(c) = ac - bc \ln c, \quad (3.14)$$

con $a = 1$ y $b = 0.1$ denotando las tasas de crecimiento y decrecimiento respectivamente.

Además de estas funciones, es necesario especificar las condiciones iniciales y de contorno. Se asumirá que en $t = 0$, $q(x, 0) = 0$, $n(x, 0) = 0$, $c_0 = 1$ y que la densidad de las células proliferantes decrece exponencialmente a medida que x aumenta. Por lo tanto, se tomará $p(x, 0) = e^{-0.1x}$. En cuanto a las condiciones de contorno, es habitual asumir que el flujo es cero en la frontera, esto es,

$$\frac{\partial p}{\partial x} = 0 \text{ y } \frac{\partial q}{\partial x} = 0 \text{ en } x = 0 \text{ y cuando } x \rightarrow \infty.$$

En la implementación, no es posible tomar $x \rightarrow \infty$. Por tanto, se necesita tomar un valor de x suficientemente grande. Después de probar con varios valores, se llega a la conclusión de que $x = 280$ es suficientemente bueno para observar los patrones de evolución de las densidades celulares.

3.5. Calibración del modelo

Una forma de analizar este modelo más a fondo es comparar sus resultados con datos experimentales, pero, para ello, primero es necesario calibrar el modelo para el conjunto de datos. En este trabajo, los datos elegidos son los resultados experimentales de Nirmala et al [10]. El modelo se calibra eligiendo un factor de escala apropiado para transformar las densidades celulares haciendo que coincida con los recuentos de células de los datos experimentales. Se elige que el punto de referencia en esta calibración sea $t = 1$, en cuyo momento el recuento total experimental de células es aproximadamente 7015. El valor total obtenido en el modelo es de alrededor de 14.4238, luego el factor de escala usado es aproximadamente 486.348951. Con este valor, el total de células vivas (es decir, proliferantes y quiescentes) y de células muertas (necróticas) predicho por el modelo se puede comparar con los datos experimentales.

Las gráficas de los datos y los resultados obtenidos del modelo calibrado se muestran en la Figura 3.2. Como se puede observar, el modelo produce resultados que concuerdan con los datos experimentales en las primeras semanas.

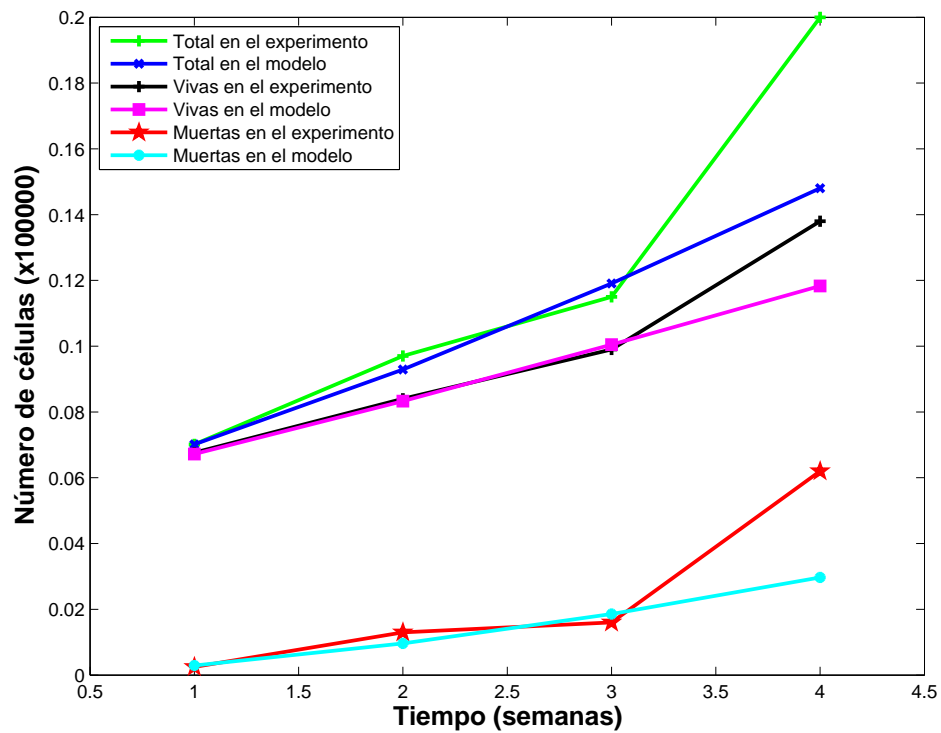


Figura 3.2: Comparación del recuento celular entre los datos experimentales y el modelo calibrado.

Capítulo 4

Evolución del tumor en ausencia de tratamiento

4.1. Resultados gráficos

El modelo calibrado se resuelve para las funciones f , g y h y para los valores iniciales y de frontera descritos anteriormente. Se pueden variar los valores de los parámetros para observar y analizar sus efectos en los resultados del modelo. En la figura 4.1 se muestran las densidades de las células proliferantes, quiescentes y necróticas para distintos valores de tiempo, tomando $a = 1$, $b = 0.1$, $\alpha = 0.8$ y $\gamma = 10$.

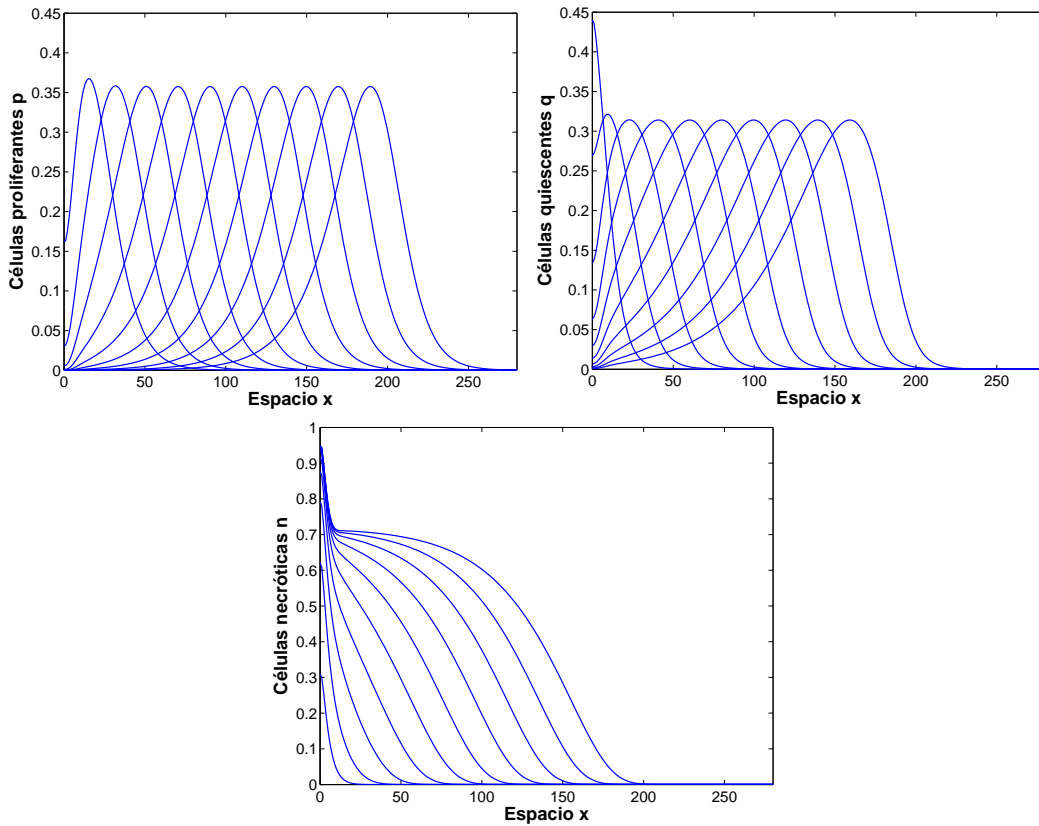


Figura 4.1: Soluciones numéricas con $a = 1$, $b = 0.1$, $\alpha = 0.8$ y $\gamma = 10$. Las densidades de las células proliferantes, quiescentes y necróticas se representan como una función en los tiempos $t = 2, 4, \dots, 20$. Las curvas se mueven de izquierda a derecha a medida que aumenta el tiempo.

En la Figura 4.1, se observa cómo a medida que el tiempo aumenta, las células proliferantes son acompañadas por su correspondiente grupo de células quiescentes. Las células necróticas parecen estar concentradas en el centro inicialmente (de $t = 0$ a $t = 8$). A medida que pasa el tiempo, las células necróticas continúan desarrollándose en el núcleo pero empiezan a dispersarse hacia el borde exterior del esferoide tumoral.

Aunque el número de células necróticas va aumentando con el tiempo, no se detecta ningún retroceso del tumor. Esto es debido a que el modelo no restringe o limita suficientemente el flujo de nutrientes ni se introduce ninguna terapia o medida de control. Estos resultados coinciden con los resultados experimentales expuestos en [10]. No hay un volumen límite del esferoide ni en el modelo actual ni en los resultados experimentales.

Los resultados gráficos expuestos en la Figura 4.1 muestran las diferencias en la evolución de las subpoblaciones tumorales de las células vivas y muertas. Aparte del suministro de nutrientes y las diferencias inherentes en su dinámica de crecimiento, otros factores como el estrés celular y factores inhibidores del crecimiento podrían jugar un papel influyente en los resultados del modelo. Se podría analizar más a fondo el modelo variando el coeficiente de nutrientes α . De hecho, si se escoge un valor más pequeño de α (como $\alpha = 0.4$) para representar un mayor acceso a nutrientes, se observa una mayor y más rápida acumulación de células tumorales vivas en un lapso de tiempo más largo.

4.2. Visualización del crecimiento del tumor

A pesar de que el modelo descrito es unidimensional, si se supone que hay simetría radial, es posible construir una imagen de la distribución celular en dos o tres dimensiones para cualquier tiempo t . En un tiempo determinado t , se obtiene del modelo la distribución de un tipo de célula sobre la coordenada x . Para esta distribución, en cualquier punto $x = r$, se podrían distribuir las células sobre el círculo de radio r . Como ejemplo, se considera el número de células proliferantes en el tiempo $t = T$ y la posición $x = r$, que vendría dado por $p(r, T)$. Las células han de ser distribuidas a lo largo de la circunferencia de radio r . Esto puede hacerse escogiendo aleatoriamente un número θ entre 0 y 2π (para representar un ángulo desde una línea de referencia) y trazando una marca en la circunferencia en el punto (r, θ) en coordenadas polares. Esto se hace para todos los valores de x y para varios intervalos de tiempo, construyendo así una secuencia de imágenes que muestran cómo evoluciona el tumor a lo largo del tiempo. En la Figura 4.2 se muestra una serie de imágenes del tumor generadas de este modo.

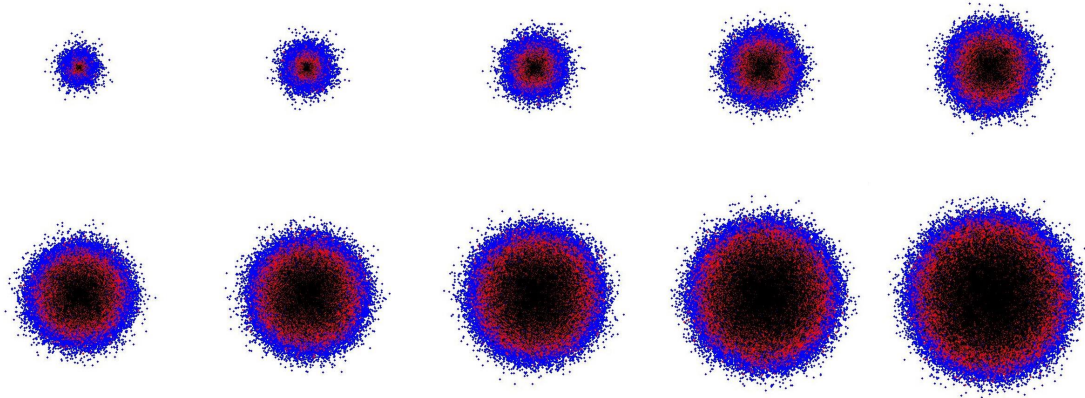


Figura 4.2: Instantáneas de la simulación del crecimiento tumoral en $t = 2, 4, \dots, 20$, con puntos azules, rojos y negros representando las células proliferantes, quiescentes y necróticas respectivamente.

Las imágenes que se muestran en la Figura 4.2 se han realizado en Matlab. Estas figuras se guardan como archivos usando la orden de Matlab (con una forma sistemática de nombrar los archivos de

salida),

```
print('-djpeg', '-r100', sprintf('%s_%s', prefix, num2str(Nm)));
```

Estos archivos se pueden combinar para crear una animación del crecimiento del tumor. Esta parte del programa de Matlab figura en el Apéndice II. Este programa se unirá al programa principal (que figura en el Apéndice I) para construir imágenes y producir un vídeo corto o una animación del proceso de crecimiento tumoral para una mejor visualización.

Como puede verse en la Figura 4.2, el tumor empieza con una alta concentración de células proliferantes y una relativamente baja concentración de células quiescentes y necróticas. Esto cambia gradualmente a medida que t aumenta. En las imágenes se observa que el tumor va creciendo rápidamente. Cuando t es mayor o igual a 6, empieza a formarse un claro núcleo necrótico. La capa quiescente empieza a espesar mientras que la zona de proliferación se estrecha. Estas observaciones en el modelo son consistentes con las pruebas experimentales obtenidas por Dorie [11] y Folkman y Hochberg [12].

Capítulo 5

Evolución del tumor en presencia de tratamiento

Los agentes antitumorales pueden dividirse en dos categorías: los que atacan el problema aumentando la transición de células proliferantes y quiescentes a necróticas, y los que atacan la formación de nuevos capilares y vasos sanguíneos. En este trabajo se estudiará la aplicación de una terapia local que actúa específicamente en las células cancerosas sin dañar el tejido sano, interfiriendo en la correcta proliferación de las células que se estancan en un estado quiescente, aislando así el tumor cancerígeno en un lugar determinado del organismo.

Para ello, se introducirá un término de terapia modificando la ecuación de crecimiento dada por (3.14) para estudiar la evolución de la población de células tumorales bajo influencia de la terapia. Se usará la terapia logarítmica propuesta en [19], dada por

$$\eta(t) = \varepsilon \ln(e + \xi t), \quad (5.1)$$

donde ξ y ε son constantes positivas que representan la intensidad de la terapia. Esta fórmula incluye la terapia constante cuando $\xi = 0$. Añadiendo este término a la función g , se obtiene una nueva función mitótica

$$g(c, t) = (a - \eta(t))c - bc \ln c. \quad (5.2)$$

5.1. Simulación usando terapia constante

Primero se realizará la simulación con una terapia constante. Muchos de los tratamientos que se usan actualmente, incluso los más elaborados, constan de una dosis constante de un cóctel de medicamentos.

Estos tratamientos pueden ser modelados considerando una dosis constante $\eta(t) = \varepsilon$. Para la simulación numérica tomaremos $\varepsilon = 0.5$, obteniendo los resultados que se muestran en la Figura 5.1. Es evidente a partir de esta simulación que con la aplicación de una terapia constante, la estructura básica de la densidad de los tres tipos diferentes de células muestra un comportamiento similar al de la Figura 4.1. Sin embargo, se observa que en este caso, en comparación con la Figura 4.1, la velocidad del crecimiento tumoral disminuye significativamente. Bajo un cierto nivel de terapia, el tumor se reducirá a cero. Sin embargo, la experiencia clínica es contradictoria con esta predicción del modelo, ya que ciertas aplicaciones del tratamiento con terapia constante conducen a la reducción a un tumor microscópico (indetectable), que probablemente volverá a crecer cuando se abandone la terapia. Como alternativa, a continuación se muestra el resultado de aplicar una terapia donde la concentración del medicamento aumenta a medida que el tiempo pasa.

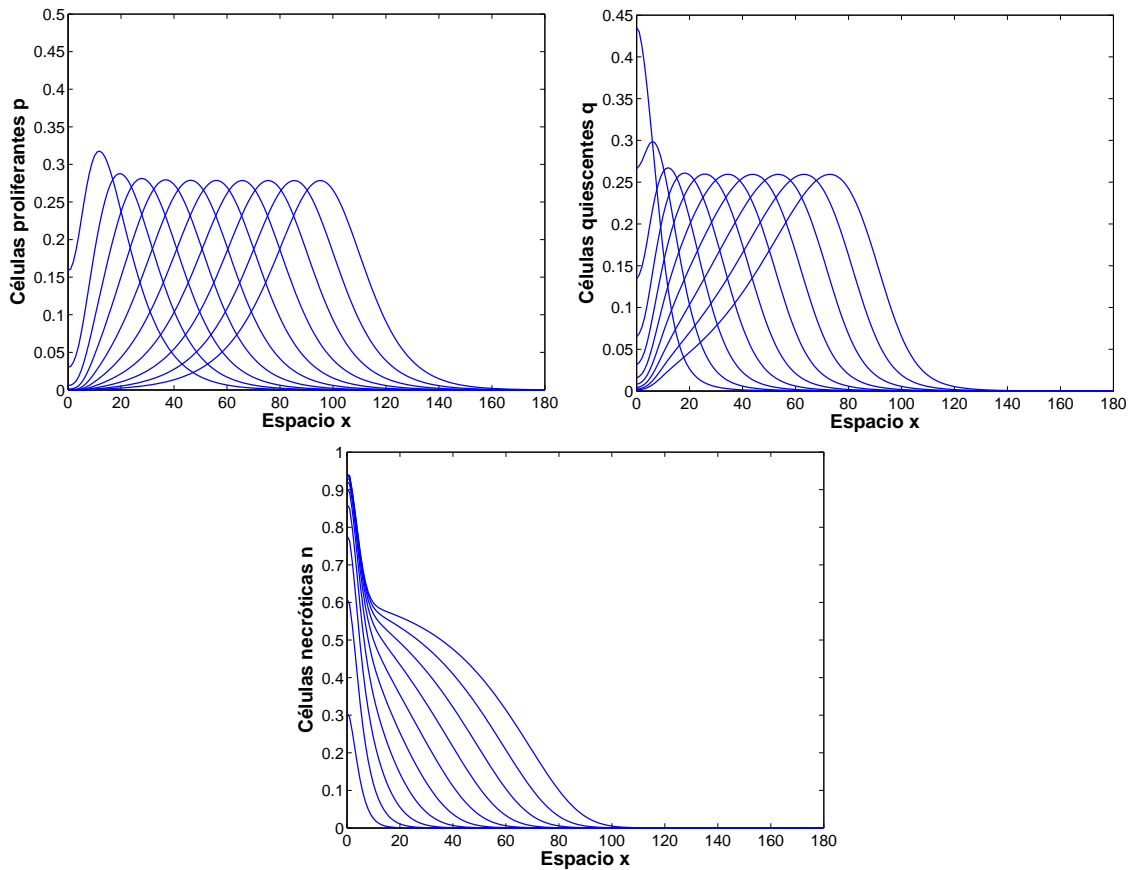


Figura 5.1: Simulaciones numéricas aplicando una terapia constante, con $\alpha = 0.8$, $\gamma = 10$, $a = 1$, $b = 0.1$ y $\varepsilon = 0.5$. Las densidades de las células proliferantes, quiescentes y necróticas se representan como una función en los tiempos $t = 2, 4, \dots, 20$. Las curvas se mueven de izquierda a derecha a medida que aumenta el tiempo.

5.2. Simulación usando terapia logarítmica

En esta sección, se expondrán los resultados de la evolución de la densidad de las células proliferantes, quiescentes y necróticas bajo la influencia de la terapia logarítmica. Para esta simulación, se tomarán tres valores distintos de la intensidad de la terapia, $\varepsilon = 0.1, 0.5$ y 1 , y $\xi = 1$. En la Figura 5.2, se puede ver que aplicando una terapia de baja intensidad ($\varepsilon = 0.1$), la densidad de los tres tipos de células tumorales presenta una estructura similar a la observada en la figura 4.1. Sin embargo, ya se aprecia un cambio en cuanto a los valores de la coordenada espacial se refiere; en este caso, los valores son ligeramente más pequeños.

Esto implica que la velocidad del crecimiento del tumor se reduce por la presencia de la terapia logarítmica. A medida que aumenta la intensidad a $\varepsilon = 0.5$, los resultados muestran que existe una alteración de la estructura de las densidades en comparación con un valor menor de ε ($= 0.1$). Además es evidente que la velocidad de crecimiento de las células tumorales se reduce significativamente, ya que, como es posible observar, las densidades de las subpoblaciones celulares alcanzan su máximo en valores más pequeños de x . Como se aprecia en la Figura 5.2, un mayor incremento en la intensidad ($\varepsilon = 1$) restringe en mayor medida el movimiento celular. Así, se observa que cuanto mayor es la intensidad de la terapia, más rápidamente decrece x . Sin embargo, en este trabajo no se ha considerado que el tejido sano también es dañado por la terapia. La respuesta del tejido sano a diferentes tipos de terapias está más allá del alcance de este modelo, sin embargo, esta relación es objeto de amplias investigaciones y es necesario tenerlo en cuenta a la hora de aplicar un determinado tratamiento,

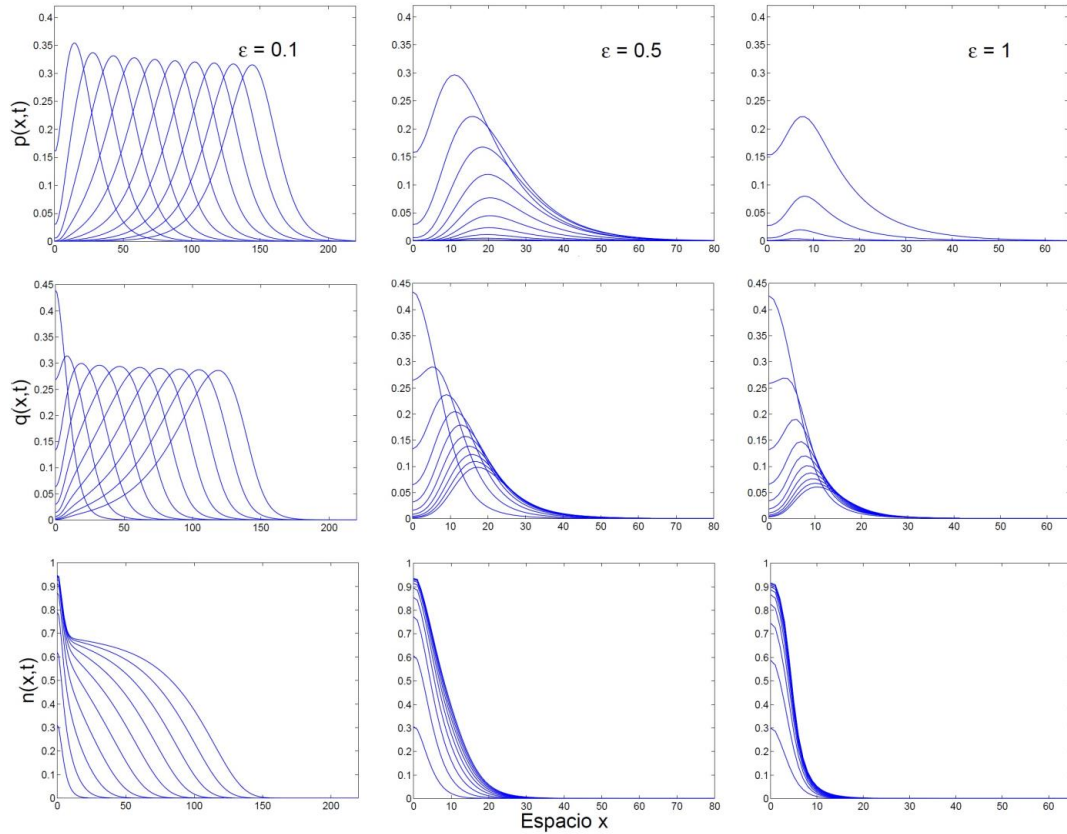


Figura 5.2: Simulación numérica de las subpoblaciones proliferantes $p(x,t)$, quiescentes $q(x,t)$ y necróticas $n(x,t)$ de un tumor avascular aplicando una terapia logarítmica. Los parámetros son $\alpha = 0.8$, $\gamma = 10$, $a = 1$, $b = 0.1$, $\xi = 1$ y tres diferentes valores de ε : 0.1, 0.5 y 1. Las densidades de las células proliferantes, quiescentes y necróticas se representan como una función en los tiempos $t = 2, 4, \dots, 20$.

siendo inaceptable en algunos casos un rápido incremento de la intensidad.

Comparando las Figuras 5.1 y 5.2, se puede observar que bajo la misma intensidad, la aplicación de una terapia constante reduce en menor medida el crecimiento tumoral que la aplicación de una terapia logarítmica. Además, se espera que una intensificación logarítmica sea más tolerable para los pacientes que una terapia con un incremento más rápido de la intensidad en función del tiempo (ver [20]).

5.3. Visualización del crecimiento del tumor

Se presentan ahora una serie de imágenes del tumor, aplicándole los distintos tipos de terapia, generadas de la misma manera que en la sección 4.2.

Primero hay que estudiar la diferencia entre el uso de una terapia constante y una logarítmica aplicando la misma intensidad ε . En la Figura 5.3 se muestran los resultados de aplicar una terapia constante con $\varepsilon = 0.5$, y en la Figura 5.5 se ven los resultados de aplicar una terapia logarítmica también con $\varepsilon = 0.5$. Como se puede apreciar, ante la misma intensidad, con la terapia logarítmica la reducción del tumor es mucho mayor que si se aplica una terapia constante. Así, será preferible el uso de una terapia logarítmica.

Ahora se estudiará cómo varían las células en función de la intensidad de la terapia. En las Figuras 5.4, 5.5 y 5.6 se muestra el crecimiento de las células tumorales aplicando una terapia logarítmica con

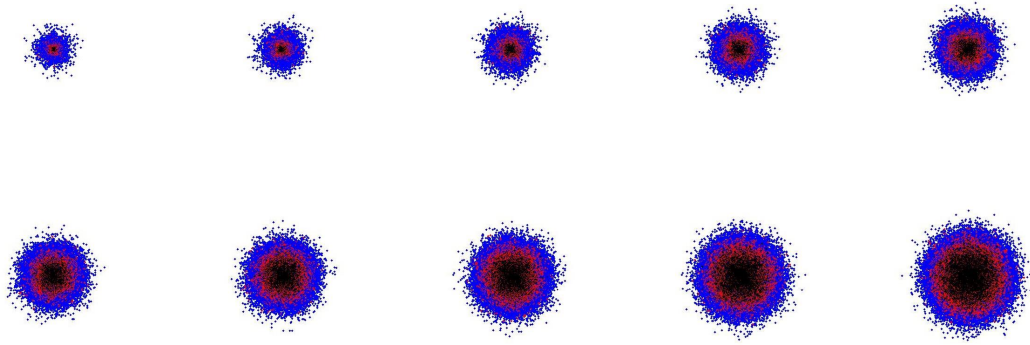


Figura 5.3: Imágenes del crecimiento tumoral en $t = 2, 4, \dots, 20$, aplicando una terapia constante con $\varepsilon = 0.5$, con puntos azules rojos y negros representando las células proliferantes, quiescentes y necróticas respectivamente.

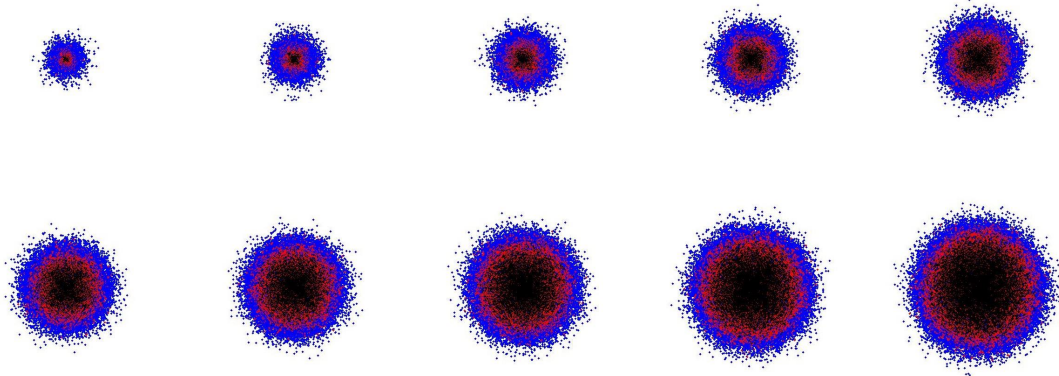


Figura 5.4: Imágenes del crecimiento tumoral en $t = 2, 4, \dots, 20$, aplicando una terapia logarítmica con intensidad $\varepsilon = 0.1$, con puntos azules rojos y negros representando las células proliferantes, quiescentes y necróticas respectivamente.

intensidad $\varepsilon = 0.1, 0.5$ y 1 respectivamente. La función de la terapia era interferir en la correcta proliferación celular, provocando que las células proliferantes quedasen estancadas en estado quiescente y evitando el crecimiento del tumor. Como se puede observar, cuanto mayor es la intensidad de la terapia, menos proliferan las células, pasando estas a un estado quiescente y evitando el crecimiento del tumor. Por tanto, solo teniendo en cuenta este aspecto, cuanto más intensidad de terapia se aplique, antes quedara el sistema libre de células cancerosas. No obstante, no hay que olvidar que en la práctica no es tan sencillo; las células sanas también resultarán dañadas.

Estos resultados concuerdan con lo esperado. Como ya se había observado en las gráficas, la terapia no solo restringe el movimiento en el espacio de la población tumoral sino que además hace decrecer la densidad celular conforme aumenta la intensidad de la terapia.

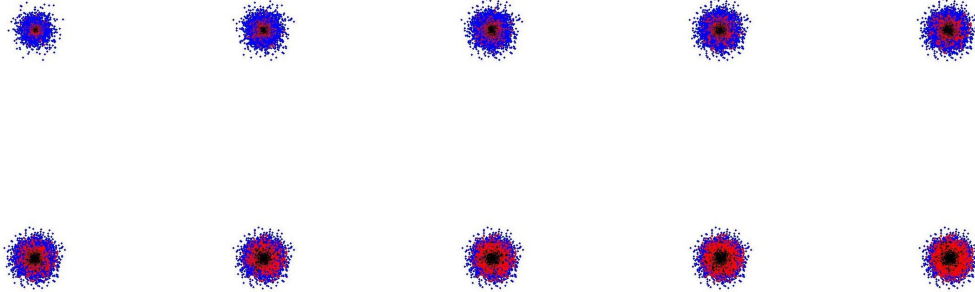


Figura 5.5: Imágenes del crecimiento tumoral en $t = 2, 4, \dots, 20$, aplicando una terapia logarítmica con intensidad $\varepsilon = 0.5$, con puntos azules rojos y negros representando las células proliferantes, quiescentes y necróticas respectivamente.

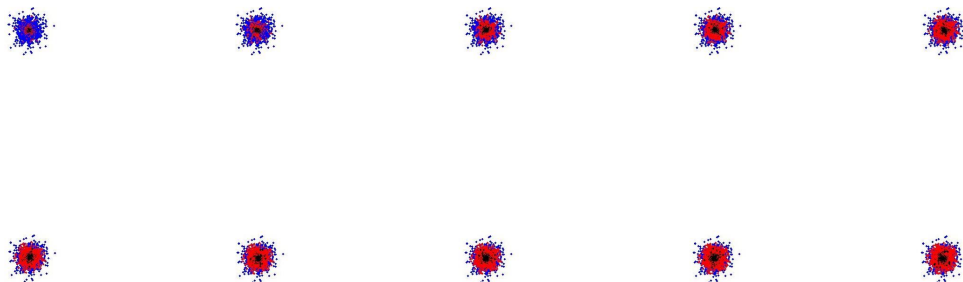


Figura 5.6: Imágenes del crecimiento tumoral en $t = 2, 4, \dots, 20$, aplicando una terapia logarítmica con intensidad $\varepsilon = 1$, con puntos azules rojos y negros representando las células proliferantes, quiescentes y necróticas respectivamente.

Capítulo 6

Conclusión

En este trabajo, se ha tratado un modelo ligeramente modificado del crecimiento de un tumor avascular, originalmente propuesto por Sherratt y Chaplain, incluyendo una función mitótica más realista basada en el modelo de crecimiento de Gompertz. El modelo se resuelve usando el método de diferencias finitas y se implementa en Matlab. La calibración del modelo se lleva a cabo utilizando datos experimentales obtenidos de Nirmala. También se ha estudiado la respuesta de las células tumorales a la aplicación de dos terapias diferentes. Los resultados se presentan en forma de gráficos y con una serie de imágenes del tumor para una mejor visualización.

Cuantitativamente, el modelo produce resultados que encajan bastante bien con los resultados experimentales de Nirmala. Respecto a la aplicación de la terapia, el uso de una terapia logarítmica es preferible a una terapia constante. Los resultados indican que la terapia logarítmica conduce a la población tumoral a tender asintóticamente a cero. Además, aplicando la misma cantidad de terapia, el tratamiento logarítmico provoca una reducción mayor del tumor que si se aplica un tratamiento constante.

Los resultados aquí presentados y discutidos se refieren a un modelo sencillo del crecimiento del tumor y la terapia, con margen para seguir mejorando y ampliando el modelo. Por ejemplo, se podría introducir un componente estocástico como el ruido blanco Gaussiano, permitiendo un análisis para investigar el efecto de la aleatoriedad y examinar su influencia sobre el crecimiento tumoral y la respuesta al tratamiento.

El uso de Matlab en este trabajo ilustra el importante papel de la tecnología en la investigación en modelización matemática. Matlab no solo ayuda implementando eficientemente el sistema de ecuaciones, sino que también sirve como una herramienta útil para generar las imágenes resultantes del modelo.

Bibliografía

- [1] Melicow, M. M., *The three-steps to cancer: A new concept of carcinogenesis*, Journal of Theoretical Biology, 1982, **94**, 471-511.
- [2] Sutherland, R. M., *Cell and environment interaction in tumour microregions: the multicell spheroid model*, Science, 1988, **240**, 177-184.
- [3] Freyer, J. P. y Schor, P. L., *Regrowth kinetics of cells from different regions of multicellular spheroids of four cell lines*, Journal of Cellular Physiology, 1989, **138**, 384-392.
- [4] Burton, A. C., *Rate of growth of solid tumours as a problem of diffusion*, Growth, 1966, **30**, 157-176.
- [5] Greenspan, H. P., *Models for the growth of a solid tumour by diffusion*, Studies in Applied Mathematics, 1972, **52**, 317-340.
- [6] Adam, J. A., *A simplified mathematical model of tumour growth*, Mathematical Bioscience, 1986, **81**, 224-229.
- [7] Ward, J. P. y King, J. R., *Mathematical modelling of avascular tumour growth*, IMA Journal of Mathematics Applied in Medicine & Biology, 1997, **14**, 39-69.
- [8] Sherratt, J. A. y Chaplain, M. A. J., *A new mathematical model for avascular tumour growth*, Journal of Mathematical Biology, 2001, **43**, 291-312.
- [9] Tan, L. S. y Ang, K. C., *A numerical simulation of avascular tumour growth*, ANZIAM Journal, 2005, **46(E)**, C902-C917.
- [10] Nirmala, C., Rao, J. A., Ruifrok, A. C., Langford, L. A. and Obeyesekere, M., *Growth characteristics of glioblastoma spheroids*, International Journal of Oncology, 2001, **19**, 1109-1115.
- [11] Dorie, M., Kallman, R. y Coyne, M., *Effect of cytochalasin b, nocodazole and irradiation on migration and internalization of cells and microspheres in tumour cell spheroids*, Experimental Cell Research, 1986, **166**, 370-378.
- [12] Folkman, J. y Hochberg, M., *Self-regulation of growth in three dimensions*, Journal of Experimental Medicine, 1973, **138**, 745-753.
- [13] Ang, Keng Cheng, *Analysis of a tumour growth model with MATLAB*, Electronic Proceedings of the 14th Asian Technology Conference in Mathematics, 2009.
- [14] Roose, T., Chapman, S. J. y Maini, P. K., *Mathematical Models of Avascular Tumor Growth*, Society for Industrial and Applied Mathematics, 2007, **49**, 179-208.
- [15] Byrne, H. M., *Dissecting cancer through mathematics: from the cell to the animal model*, Nature Reviews Cancer, 2010, **10**, 221-230.

- [16] Sahoo, S., Sahoo, A. y Shearer, S.F.C., *Stochastic modelling of avascular tumour growth and therapy*, Physica Scripta, 2011, **83**, 045801.
- [17] Randall J. LeVeque, *Finite Difference Methods for Differential Equations*, University of Washington, 2005, 1-37 .
- [18] Tveito, A. y Winther, R., *Introduction to partial differential equations: a computational approach*, Springer Science & Business Media, 2005, 117-147.
- [19] Albano, G. y Giorno, V. J., *A stochastic model in tumor growth*, Journal of Theoretical Biology, 2006, **242**, 329-336.
- [20] Vladar H. P., Gonzales J. A., Rebolledo M., *New-late intensification schedules for cancer treatments*, Acta Cientifica Venezolana, 2003, **54**, 263-276.
- [21] Vladar H. P., Gonzales J. A., *Dynamic response of cancer under the influence of immunological activity and therapy*, Journal of Theoretical Biology, 2004, **227**, 335-348.

Apéndice

Apéndice I: Programa del crecimiento tumoral en MATLAB

```

%% Programa principal del crecimiento tumoral
clear; clc;
global alpha a b gamma
% Establecemos los valores de los parametros
alpha = 0.8; a = 1; b=0.1 ; gamma = 10;
dx = 1; X = 280; dt = 0.004; T = 20;
c0 = 1;
% Configuracion de los arrays
x = [0:dx:X]; Nx = 281; Nt = round(T/dt);
p = zeros(1,Nx); nextp = zeros(1,Nx);
q = zeros(1,Nx); nextq = zeros(1,Nx);
n = zeros(1,Nx); nextn = zeros(1,Nx);
u = zeros(1,Nx); v = zeros(1,Nx); r = zeros(1,Nx); c = zeros(1,Nx);
P = zeros(Nt,Nx); Q = zeros(Nt,Nx); N = zeros(Nt,Nx);
% Valores iniciales
p = exp(-0.1.*x);
% Metodo de diferencias finitas
for k=1:Nt
    r = p + q;
    c = (c0.*gamma./(gamma+p)).*(1-alpha.*(p+q+n));
    for i=2:Nx-1
        u(i)=((p(i+1)/r(i+1)+p(i)/r(i))*(r(i+1)-r(i))- ...
            (p(i)/r(i)+p(i-1)/r(i-1))*(r(i)-r(i-1)))/(2*(dx)^2);
        v(i)=((q(i+1)/r(i+1)+q(i)/r(i))*(r(i+1)-r(i))- ...
            (q(i)/r(i)+q(i-1)/r(i-1))*(r(i)-r(i-1)))/(2*(dx)^2);
    end
    u(1)=(p(2)/r(2)+p(1)/r(1))*(r(2)-r(1))/(dx)^2;
    v(1)=(q(2)/r(2)+p(1)/r(1))*(r(2)-r(1))/(dx)^2;
    u(Nx)=-(p(Nx)/r(Nx)+p(Nx-1)/r(Nx-1))*(r(Nx)-r(Nx-1))/(dx)^2;
    v(Nx)=-(q(Nx)/r(Nx)+q(Nx-1)/r(Nx-1))*(r(Nx)-r(Nx-1))/(dx)^2;
    nextp=p+dt.*(u+g(c).*p.*(1-(p+q+n))-f(c).*p);
    nextq=q+dt.*(v+f(c).*p-h(c).*q);
    nextn=n+dt.*(h(c).*q);
    p=nextp;
    q=nextq;
    n=nextn;
    P(k,:)=p; Q(k,:)=q; N(k,:)=n;
    if k==250

```

```

        sum(r)
        sum(n)
        sum(r+n)
    end
end
figure(1)
for n=500:500:Nt
plot(x,P(n,:), 'LineWidth',1.2);
ylabel('\bfCelulas proliferantes p','FontName','Arial','FontSize', 18);
xlabel('\bfEspacio x','FontName','Arial','FontSize', 18);
hold on;
end
set(gca, 'fontsize', 15)
axis([0 280 0 0.45]);
saveas(gcf,'prolif','pdf');
figure(2)
for n=500:500:Nt
plot(x,Q(n,:), 'LineWidth',1.2);
ylabel('\bfCelulas quiescentes q','FontName','Arial','FontSize', 18);
xlabel('\bfEspacio x','FontName','Arial','FontSize', 18);
hold on;
end
set(gca, 'fontsize', 15)
axis([0 280 0 0.45]);
saveas(gcf,'quiesc','pdf');
figure(3)
for n=500:500:Nt
plot(x,N(n,:), 'LineWidth',1.2);
ylabel('\bfCelulas necroticas n','FontName','Arial','FontSize', 18);
xlabel('\bfEspacio x','FontName','Arial','FontSize', 18);
hold on;
end
set(gca, 'fontsize', 15)
axis([0 280 0 1]);
saveas(gcf,'necr','pdf');

```

Apéndice II: Programa para crear imágenes de células tumorales

```
% Creacion de imagenes de celulas
rand('state',sum(100*clock));
prefix='t';
Nm=0;
figure(1)
for n=500:500:Nt
Nm=Nm+1;
for i=1:Nx
tP= round(486.348951*P(n,i)); tQ=round(486.348951*Q(n,i));
tN=round(486.348951*N(n,i));
for m=1:tP
theta=2*pi*rand();
plot(i*sin(theta),i*cos(theta),'b. '); hold on;
end
for m=1:tQ
theta=2*pi*rand();
plot(i*sin(theta),i*cos(theta),'r. '); hold on;
end
for m=1:tN
theta=2*pi*rand();
plot(i*sin(theta),i*cos(theta),'k. '); hold on;
end
axis square
axis([-280 280 -280 280])
end
print('-djpeg','-r100',sprintf('%s_%s',prefix,num2str(Nm)));
end
```


Apéndice III: Definición de las funciones f, g y h

```
function y=f(c)
y=0.5*(1-tanh(4*c-2));
```

```
function y=h(c)
y=0.5*f(c);
```

```
function y=g(c)
global a b
y= a.*c-b.*c.*log(c);
```